

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

70

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marguerite RICHARD-BRIDEL

Née le 15 juillet 1908, à Paris

LA SURVIE

DANS LA

LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE

TRAITÉE PAR RADIOTHÉRAPIE PÉNÉTRANTE

Président : M. ROUSSY, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marguerite RICHARD-BRIDEL

Née le 15 juillet 1908, à Paris

LA SURVIE

DANS LA

LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE

TRAITÉE PAR RADIOTHÉRAPIE PÉNÉTRANTE

Président : M. ROUSSY, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZÉLOT.		QUÉNU.	
DÜVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLÉRY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.	
LE LORIER.	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR MARQUIS

Professeur de Clinique chirurgicale
Directeur du Centre anticancéreux
Chirurgien de l'Hôpital de Rennes
Membre de la Société Internationale de Chirurgie

*Dont nous fûmes l'externe et qui a bien
voulu nous inspirer le sujet de ce travail.
Qu'il veuille trouver ici l'assurance de
notre profonde reconnaissance et de notre
respectueuse affection.*

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ROUSSY

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur d'Anatomie pathologique
Directeur de l'Institut du Cancer

*En l'assurant de notre respectueuse
reconnaissance pour le très grand hon-
neur qu'il veut bien nous faire en accep-
tant la présidence de cette thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A M. LE DOCTEUR TIZON

Radiologiste, Clinique Saint-Vincent, à Rennes

Souvenir reconnaissant.

LA SURVIE
DANS LA LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNÉ
TRAITÉE PAR RADIOTHÉRAPIE PÉNÉTRANTE

Introduction.

Inscrite à l'ordre du jour des Congrès, suscitant constamment de nombreux travaux, la maladie de Hodgkin demeure au premier plan de l'actualité médicale. Depuis quelques années surtout, cette maladie a donné lieu à de multiples recherches qui, si elles lui ont assigné un tableau clinique particulier permettant le plus souvent un diagnostic facile, n'ont malheureusement pas entraîné de sanctions thérapeutiques bien efficaces. C'est ce qui nous a incités à ne pas nous attarder dans cet ouvrage à la partie purement clinique dont nous ne dirons que quelques mots touchant l'historique et les symptômes essentiels, pour nous attacher tout particulièrement à la thérapeutique.

Nous nous proposons de voir les différentes techniques appliquées jusqu'ici, en nous arrêtant plus particulièrement au traitement radiothérapique : tous les malades dont nous publions les observations ont en effet été traités par cette méthode et peut-être notre apport personnel pourra-t-il être de quelque utilité pour en juger les résultats.

Historique.

Nous rappellerons très brièvement que c'est à un auteur anglais, Hodgkin, que revient le mérite d'avoir écrit en 1832, donc avant l'ère histologique et hémato-logique, le premier travail d'ensemble sur les hypertrophies ganglionnaires s'accompagnant de splénomégalie. Il fallut attendre les travaux de Paltauf et de Sternberg, en 1897, pour individualiser réellement cette entité morbide, et ceux de Benda en 1904 qui, confirmant ces recherches du point de vue histologique, proposa l'appellation de granulomatose maligne.

Granulomatose maligne et maladie de Hodgkin deviennent dès lors synonymes et c'est sous ce vocable que l'affection prend place dans la nosographie médicale.

Nous n'insisterons pas sur ses cinq signes cardinaux :

- les adénopathies ;
- la splénomégalie ;
- le prurit ;
- la fièvre ;

les modifications de la formule sanguine (leucocytose avec polynucléose neutrophile, lymphopénie, éosinophilie modérée).

Et nous entrerons directement dans le sujet que nous nous proposons de traiter : la thérapeutique de cette affection.

Traitement chirurgical.

L'intervention chirurgicale fut le premier traitement en date. Sous l'influence du travail de Yates et Buting, il y eut en Amérique un enthousiasme en faveur de ce traitement. Puis on l'a rapidement abandonné, car il était souvent non seulement inutile mais dangereux.

Si, en effet, à la période de début de la maladie, dans le cas où l'on est en présence de petits ganglions bien individualisés, l'opération chirurgicale suivie d'un traitement radiothérapique a pu donner d'heureux résultats, lorsqu'on s'est attaqué à des adénopathies volumineuses, les résultats furent désastreux.

En dehors du shock opératoire, on assiste à une extension plus rapide du processus. « C'est d'emblée, dit Lacronique, sous l'inspiration de Rieux, lui faire revêtir un caractère de malignité qu'il n'avait pas encore et que l'évolution n'aurait amenée qu'à échéance lointaine » ; c'est « ouvrir de nouvelles voies lymphatiques par lesquelles s'étendront les autres foyers restés jusque-là latents » (Ziegler).

La récurrence survient en général peu de temps après l'intervention dans les groupes ganglionnaires voisins ou profonds, parfois même localement, et la généra-

lisation est plus rapide. Dans le cas de Loncope, elle eut lieu quatre fois dans l'espace de deux à trois semaines.

L'intervention chirurgicale n'a quelque valeur que dans les cas où une indication vitale est manifeste, telle une compression au niveau du cou, des voies respiratoires, ou même de la moelle : telle l'observation rapportée par Judin en 1928. Il opéra une femme atteinte de paraplégie complète avec douleurs continues et violentes aux deux membres supérieurs. Une laminectomie faite sous anesthésie locale montra que ces symptômes provenaient d'une tumeur embrassant circulairement la dure-mère, au niveau du quatrième arc cervical, et sur une largeur de 2 cm. 1/2. Cette tumeur fut excisée avec sa capsule, c'était une lymphogranulomatose typique ; les suites furent très satisfaisantes puisque, trois semaines après, la malade marchait.

En somme, cette méthode semble devoir être abandonnée, tout au moins du point de vue curatif, même dans les cas de ganglions localisés, sans tendance apparente à l'extension, dont Grawitz préconise l'ablation.

Le traitement chirurgical ne peut être en effet, à de rares exceptions près, que palliatif : il n'entrave pas l'évolution de la maladie et ne met pas à l'abri des récidives.

Nous n'avons d'ailleurs pas eu recours à ce mode de traitement dans les cas que nous rapportons, mais, systématiquement, nous n'avons jamais entrepris un

traitement sans le prélèvement d'un ganglion en vue d'une biopsie qui, elle seule, peut nous apporter un diagnostic sûr.

Là se borne, semble-t-il, la thérapeutique chirurgicale.

Moyens médicaux.

Nombreux sont les médicaments chimiques préconisés dans la lymphogranulomatose.

Parmi ceux-ci, l'iode intus ou extra n'a guère donné de résultats, malgré l'opinion de Tschistowitch, les iodures agissant surtout dans les cas où les granules sont de nature syphilitique.

L'antimoine a été préconisé par Scala en 1929. Cet auteur italien aurait obtenu, par des injections intra-veineuses de sels d'antimoine, des améliorations plus ou moins marquées de l'état général. Sous l'influence de ce traitement, il se produirait une sclérose intense des ganglions, avec disparition des cellules de Sternberg.

P. Chevallier, devant ces résultats, essaye lui aussi l'antimoine sous forme de stybial : injection dans les veines de 0,01 à 0,02 cgr. de ce produit pendant 10 à 12 jours, puis repos de quatre semaines et reprise. Il obtient dans les formes torpides et apyrétiques des résultats intéressants avec disparition du prurit, des douleurs, de la dyspnée ; mais, pas plus que Scala, il ne considère ce médicament comme spécifique.

Loeper et Lemaire, s'inspirant des recherches de T. Vasilin qui décèle la fréquence de la tuberculose dans 50 % des cas de lymphogranulomatose maligne, essayent la « chrysothérapie ». Les sels d'or, disent-ils, en injection intra-veineuse de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 ont fait régresser les adénopathies et tomber la fièvre : ils se sont montrés aussi actifs que l'irradiation chez une malade ayant reçu 2 gr. 75 de crysalbine. Ils préconisent toutefois les sels hyposolubles par voie musculaire qui permettent par leur résorption lente une véritable saturation de l'organisme.

L'arsenic de même a été administré sous toutes ses formes. Déjà Billroth et Viniwarthe le préconisaient : il est applicable par injection profonde, intra-parenchymateuse, par voie sous-cutanée et par voie buccale.

L'injection dans les masses musculaires a eu peu d'adeptes ; dans ce cas, la liqueur de Fowler que l'on emploie doit être diluée dans quatre ou cinq fois son volume d'eau distillée ; on n'en injecte que quelques gouttes, des douleurs assez vives s'ensuivent et les bénéfices ne sont pas plus grands qu'avec les injections hypodermiques. Le traitement doit durer longtemps, avec des périodes de repos.

Parmi les autres préparations, l'« atoxyl », employé par Weber et Ledingham, est à rejeter à cause de ses inconvénients.

Le cacodylate est plus recommandable.

Enfin, le salvarsan a été utilisé par Wolff qui aurait obtenu, chez un enfant de six ans, la diminution des

tuméfactions ganglionnaires, de la rate, du foie et un relèvement rapide de l'état général.

Cette thérapeutique arsenicale, quel que soit son mode d'application, amène le plus souvent une importante rétrocession des masses ganglionnaires, le relèvement de l'appétit, la disparition de la fièvre, du prurit, une amélioration de la formule sanguine.

C'est ainsi que Grawitz, Karenstein, Noegeli auraient obtenu des cures remarquables, mais il faut l'avouer presque toujours passagères.

A côté de ces résultats, nombreux sont aussi les insuccès complets.

En somme, la thérapeutique arsenicale n'a qu'une valeur relative et nous nous demandons si sa meilleure indication n'est pas, comme le pensent Gilbert et Sluys, de l'employer comme traitement préventif d'une récurrence après la röntgenthérapie.

Les méthodes biologiques ont été aussi utilisées. Les vaccins faits à partir du bacille diphtérique ont été utilisés sur une grande échelle, avec des résultats variables en Amérique. En France, M. le Dr Ledoux-Lebard a employé ces vaccins dans deux cas sans avoir de résultats.

La « sérothérapie homologue » semble à Lortat-Jacob avoir rendu plus stable l'action heureuse de la radiothérapie.

Hanrahan préconise la méthode d'immunité de Walhauser et Whitehead. Ce procédé consiste à utiliser des extraits autogènes amicrobiens de lésions spécifiques de la maladie de Hodgkin. Cet extrait est

administré par voie sous-cutanée à petites doses croissantes fréquemment répétées. Sur onze cas traités, Walhauser a observé cinq améliorations et cinq morts.

Barret et Bond essaient, sur quatre cas de maladie de Hodgkin, le traitement par le sérum de poulet, récemment préconisé à la suite des expériences avec le *bacillus tuberculosis* aviaire, mais ils trouvent décevant de n'avoir obtenu aucun résultat.

Enfin, le mésothorium et le thorium X ont été employés en injections, soit comme adjuvants de la radiothérapie dans l'intervalle de ce traitement, soit lorsque les rayons X ne peuvent être appliqués.

Aubertin utilise des injections sous-cutanées hebdomadaires, en commençant par 150 à 200 microgrammes et en passant ensuite à 250 puis 300 microgrammes. Une série comporte de 4 à 6 injections. Le prurit diminue ou disparaît dès les trois ou quatre jours qui suivent l'injection, la fièvre et la leucocytose sont également réduites.

Citons également l'alphathérapie que préconise Wassmer en injection intra-veineuse, et la méthode de Stevens, qui a injecté dans deux cas du chlorure de radium.

L'étude de ces différentes médications chimiques nous montre leur peu de valeur ; elles ont en somme un effet plus palliatif que curatif et le plus que l'on puisse leur demander est de servir ou de traitement intercalaire quand les autres méthodes doivent être interrompues, ou d'atténuer certains symptômes, tels

que le prurit, les douleurs et, comme nous l'avons fait remarquer, d'améliorer l'état général.

Pour être complet dans cet exposé, nous mentionnerons également quelques médicaments symptomatiques, comme la morphine, la digitale ou le chloral auxquels on est souvent contraint de faire appel quand toute autre thérapeutique a échoué.

Personnellement, nous n'avons jamais eu recours au traitement médicamenteux, nous devons cependant faire remarquer que, dans l'observation II, la malade avait suivi pendant trois semaines un traitement arsenical, d'ailleurs sans aucun succès.

Curiethérapie.

Nos recherches bibliographiques nous ont permis de constater que Lazarus, en 1914, fut, en Allemagne, le promoteur de l'irradiation des tissus lymphogranulomateux par le radium.

Cette idée fut reprise en 1917 par Holding et Brown, puis par Simmons et Bennet qui accordèrent leur faveur à cette thérapeutique, que plusieurs adoptèrent avec assez d'enthousiasme : Schreiner et Mattick considérant son effet égal à celui de la radiothérapie, Desjardins pensant qu'elle est plus énergique pour réduire les ganglions superficiels, quoique moins satisfaisant pour les ganglions profonds : Stone enfin exprimant l'idée qu'elle est supérieure à la roentgenthérapie.

Nous voyons que les techniques varient suivant les auteurs.

Lazarus, pour atteindre des ganglions médiastinaux insuffisamment détruits par irradiation transcutanée, se sert de tubes qu'il introduit dans l'œsophage ; en dehors de ces cas, il a recours à de vastes irradiations au moyen de radium et de mésothorium, disposés sur des appareils qu'il déplace sur

des champs cutanés numérotés en regard des lésions diagnostiquées. Il renouvelle les irradiations tous les trois ou six mois.

Pour obtenir une répartition suffisante de l'énergie radiante, c'est à la curiethérapie de surface, sous forme de packs en Amérique ou d'appareils moulés en Europe, que la plupart ont recours, dans le but de placer des tubes nombreux, hautement filtrés à une certaine distance de la peau. Nous ferons remarquer que, si elle a l'avantage de permettre une irradiation continue à l'aide de radiations très pénétrantes et de faible intensité, ses inconvénients résident dans les faibles quantités de radium dont on dispose le plus souvent et qui ont pour résultat un sous-dosage en profondeur et l'impossibilité d'irradier de grandes surfaces.

Mallet fait observer que le radium est tout indiqué dans les cas où les malades ne sont pas transportables : par exemple, un cas de fracture spontanée. Il fait autant d'appareils qu'il y a de localisations employant de petites doses, déplaçant ses appareils afin d'irradier les faces antérieures et postérieures de la région. Pour les adénopathies profondes, il utilise des distances focales de 4 cm., des tubes de 10 mgr.-élément au nombre de 10, filtrés par 2 mm. de platine avec des intervalles de 6 cm., la dose cutanée ne dépassant pas 20 D.

Dautwitz emploie des appareils de 16 à 99 mgr. de Ra.-él., charge répartie sur des surfaces allant jusqu'à 30 cm². Ces foyers sont filtrés par 1,5 mm. de

plomb avec des distances focales de 2 à 4 cm. et un temps d'irradiation de 6 à 12 heures. Ces applications sont répétées au cours d'une série, et les séries sont réparties elles-mêmes à certains intervalles. Sous l'action de cette irradiation, Dautwitz fait remarquer que les tuméfactions ganglionnaires, des masses tumorales énormes, auparavant complètement réfractaires à l'action des rayons X, régressent complètement ou presque. En même temps, les douleurs s'atténuent, les œdèmes disparaissent, la dyspnée s'améliore après quelques séances et la température revient à la normale.

Burnam Curtis, en 1926, applique lui aussi la gammathérapie et recommande une dose de 4 gr.-heure pour une distance focale de 2 cm. et une filtration de 1 mm. de cuivre et de 1 mm. de plomb ; et une dose d'environ 15 à 25 grammes-heure pour une distance de 4 à 5 cm. Il fractionne la dose soit quotidiennement, soit à des intervalles plus longs jusqu'à ce que le total désiré soit obtenu au cours d'une série. L'intervalle entre les séries étant deux mois ou plus.

Sur 173 malades ainsi traités, il obtient une survie moyenne de 6 ans $1/2$; chez 28 de ces malades, dont 24 avaient une maladie de Hodgkin localisée, il parvint à obtenir une guérison clinique durable.

A l'Institut du Radium de Londres, Pinch emploie couramment le radium, mais dans le traitement des ganglions périphériques seulement.

Bowing combine curiethérapie et radiothérapie profonde, Desjardins de même.

En France, Nemours Auguste et Simone Laborde ont utilisé le radium en irradiations externes, continues, de faible intensité, durant plusieurs jours.

Ils l'ont d'abord employé dans le but de comparer les effets de la curiethérapie et de la radiothérapie pénétrante vis-à-vis d'une masse ganglionnaire isolée. Les deux méthodes ont donné des résultats analogues, il leur a semblé cependant que l'état général de ces malades était moins altéré par le radium que par les rayons X.

Ils préconisent encore le radium contre les récidives locales au niveau de groupes ganglionnaires déjà irradiés et dont la sensibilité aux rayons X paraît atténuée. Enfin, ils conseillent le radium lorsque les adénopathies ont une certaine radio-résistance aux rayons X.

Aubertin, Thoyer-Rozat et Lévy pensent que l'utilisation du radium, moins répandu et d'un maniement plus délicat que les rayons X, doit rester limitée aux cas de radio-résistance acquise par les tissus irradiés par les rayons X et aux cas de complications viscérales ou osseuses, qui rendent le malade intransportable.

Dans le cas de lésions cutanées superficielles, les auteurs conseillent des appareils moulés dont la distance focale sera faible : 1 cm. ou 1 cm. $\frac{1}{2}$, les tubes de radium étant espacés de 2 à 4 cm. environ.

Si la lésion est plus profonde (2 à 5 cm.), ils préconisent de porter la distance focale de 3 à 4 cm. et d'employer des colliers pour le cou et la colonne ver-

tébrale cervicale. Enfin, s'il s'agit de localisations très profondes (5 à 10 cm.), la question de la télécuriethérapie doit se poser particulièrement chez les malades intransportables du fait de localisation vertébrale, lombaire ou médiastine.

Dans nos observations, nous n'avons pas eu l'occasion d'utiliser le radium, même sous forme de télécuriethérapie ; nous pensons cependant que cette technique pourrait avoir son utilité dans certains cas de récidives devenues radio-résistantes aux rayons X ou lorsque la röntgenthérapie est impossible.

Et, si nous avons envisagé ce chapitre, c'est uniquement à titre de comparaison avec les autres techniques proposées.

Radiothérapie.

Au début de ce chapitre, nous nous permettrons de faire remarquer que c'est à la röntgenthérapie que nous avons eu uniquement recours dans le traitement de tous les malades dont nous rapportons l'observation.

En effet, la röntgenthérapie est considérée à juste titre, en l'absence d'un traitement causal, comme la thérapeutique de choix de la granulomatose maligne, l'exquise radio-sensibilité des tissus granulomateux en étant la raison principale.

HISTORIQUE.

Aussi loin que nous avons pu remonter dans la littérature, nous ne voyons, avant 1903, aucun travail sur ce mode de traitement. C'est en effet à cette date qu'un Américain, Senn, en collaboration avec William et Pusey, fit paraître un article sur un cas de maladie de Hodgkin, traité par les rayons X, où il avait observé une diminution considérable des ganglions.

Nous n'insisterons pas ici sur les débuts de cette

thérapeutique, dont les premiers résultats furent brillants, des tumeurs énormes disparaissant à la suite des irradiations. Mais, il faut bien l'avouer, ce traitement n'était qu'un pis aller qui entraînait très facilement des dermites que ses précurseurs étaient amenés à considérer comme accessoires, vu la gravité de la lésion à traiter.

Cette période fut en effet suivie de cruelles déceptions car, si l'adénopathie locale était traitée avec succès, des foyers échappaient aux rayons et amenaient des récidives, si bien qu'en 1906 Pfeiffer déclarait que les « rayons X n'étaient pas supérieurs à l'arsenic ».

Cependant au fur et à mesure des perfectionnements apportés aux appareils et à l'emploi de radiations plus pénétrantes, nous voyons cette technique retrouver la faveur des thérapeutes qui tentèrent dès lors sur les ganglions hodgkiniens les méthodes les plus diverses.

En 1914, Hodgurtel, publia même une statistique de 12 guérisons sur 43 malades, mais, nous devons l'avouer, ces cas n'étaient pas contrôlés histologiquement et le seul cas examiné microscopiquement récidiva huit mois après.

Nous nous permettons d'attirer l'attention sur ce fait que toutes ces techniques proposées depuis le début ne tenaient compte que de la radiothérapie superficielle, ce qui explique les échecs et même les accidents observés et, comme le dit Morel Kahn « les premiers résultats rationnels datent seulement de

1920 »; c'est-à-dire depuis l'emploi de la röntgenthérapie profonde et l'apparition de mesures plus sûres.

Cependant, les premiers essais de la röntgenthérapie profonde ne furent pas non plus toujours heureux, à tel point que certains auteurs revinrent même par prudence ou par découragement à la radiothérapie semi-pénétrante se contentant de traitements palliatifs. Gilbert et Sluys nous en donnent la raison : vers 1920, plusieurs maîtres de la radiologie proclamèrent la nécessité de traiter les tumeurs malignes en une seule séance; cette méthode brutale appliquée à la légère à la granulomatose maligne donna des résultats désastreux. En réalité, nous font remarquer ces auteurs « ces résultats n'étaient pas dus à la radiothérapie profonde, mais bien à la mauvaise répartition dans le temps de la dose appliquée ».

TECHNIQUES RADIOTHÉRAPIQUES.

En 1923, Chaoul et Lange, après avoir, comme ils l'avouent d'ailleurs, utilisé cette méthode brutale, publiaient des faits indéniables de résultats brillants, ayant pris la précaution de fractionner judicieusement la dose dans le temps. L'étude de ces auteurs allemands comptait 12 cas favorablement influencés par une röntgenthérapie pénétrante menée avec douceur : filtration 0,5 mm, de Cu, très larges portes d'entrée, petites doses correspondant à 10 % de la dose d'érythème cutanée par séance, étalement dans

le temps en quatre séances, dose totale 70 %, dose érythème.

Ils répétaient leur traitement trois mois après, puis un an après à titre prophylactique.

En 1924, Schreiner et Mattick, préconisent à leur tour la roentgenthérapie profonde, les larges portes d'entrée, l'irradiation de tous les foyers diagnostiqués et des régions suspectes. Dans leur article, nous remarquons qu'eux aussi ne dépassent pas 60 à 70 % de la dose érythème.

Les résultats immédiats furent remarquables ; ils citent particulièrement un malade atteint d'une dyspnée qui faisait redouter une issue fatale et qui disparut en moins de huit jours. Ils font cependant observer que si cette technique, en plus de la régression du volume de la rate et du soulagement réel apporté par ces irradiations, amène une diminution des ganglions superficiels, il n'en n'est pas de même pour ceux plus profonds.

Il convient de faire remarquer que ces auteurs américains apportèrent une modification en faisant un traitement d'attaque, réparti sur deux ou trois jours consécutifs, au cours desquels toute la dose est appliquée.

En 1925, Gilbert, au Congrès de l'A. F. A. S. publiait un mémoire où, après avoir signalé les insuccès que lui avaient valu l'emploi de la radiothérapie semi pénétrante à doses fractionnées, espacées et longtemps répétées, il déclarait avoir rejeté complètement cette technique pour adopter, dès 1922,

exclusivement la radiothérapie pénétrante. Il recommandait d'étendre les irradiations même aux régions apparemment indemnes mais que l'on sait être fréquemment atteintes par le processus ; il insiste sur la nécessité de contrôler le sang au cours du traitement et d'éviter de provoquer des leucopénies exagérées en tenant compte de la répartition des doses dans le temps. A son avis « les irradiations ne doivent être reprises qu'à l'apparition d'un signe de récurrence ».

Peu après, et sans avoir été en contact avec lui, Voorhoeve arrivait aux mêmes conclusions que Gilbert et publiait une étude très intéressante portant sur dix-neuf cas traités par roentgentherapie profonde en doses fractionnées, étalées, dépassant les lésions diagnostiquées. De plus, il pose les principes suivants :

- 1° le tissu granulomateux doit absorber une dose suffisante à la destruction ;
- 2° l'étendue du traitement doit être en rapport avec celle de l'affection ;
- 3° il faut immédiatement reprendre le traitement à « l'apparition d'une récurrence ».

Nous citerons aussi Desjardins qui, en 1927, est partisan de la radiothérapie semi pénétrante pour les premiers traitements, réservant à la radiothérapie profonde les cas présentant un certain degré de résistance. Il croit prudent d'irradier dans tous les cas le médiastin et la région para-vertébrale dont les chaînes lymphatiques sont très souvent envahies.

Babaïantz, en 1928, dans sa thèse sur la lymphogranulomatose, déclarait, se basant sur vingt-cinq cas traités, que si cette affection garde en fin de compte toute sa gravité, la roëntgenthérapie judicieusement appliquée est cependant capable d'en arrêter l'évolution. A part un seul cas qui fut d'emblée radio résistant, il obtint une guérison malheureusement apparente.

L'auteur recommande un rayonnement très pénétrant fortement sélectionné, administré à doses moyennes à la distance de 35 à 45 cm. Les irradiations ne doivent pas porter sur les territoires ganglionnaires cliniquement envahis, mais aussi d'emblée sur les autres régions où les ganglions ne sont probablement sains qu'en apparence.

En 1930, Aubertin, Thoyer Rozat et R. Lévy estiment que, quels que soient les territoires ganglionnaires et leur profondeur, il est indispensable d'utiliser pour la radiothérapie de la lymphogranulomatose un rayonnement de très courte longueur d'onde fourni par des générateurs de rayons X fonctionnant sous une tension de 200.000 volts au moins. La sélectivité de ce rayonnement doit être renforcé par une filtration forte d'au moins 0,8 à 1 mm. de Cu ou de Zn + 2 mm. Al.

Ils jugent préférable d'utiliser de grands champs qui permettent d'irradier largement en englobant non seulement le ganglion mais encore toute sa périphérie. Quant à la distance anticathode peau, ils la maintiennent à 40 cm. au moins.

A leur avis, il faut, suivant leur expression, sidérer d'abord, puis détruire le tissu lymphogranulomateux par un traitement d'attaque d'une dose totale de 1.500 à 2.000 R en un temps variant de quinze jours à un mois. Deux à trois mois après, il faudra sans hésiter faire un traitement de consolidation ; enfin quatre à cinq mois après cette nouvelle série d'irradiation et ensuite de six mois en six mois pendant deux ans au moins, ils recommandent d'irradier de nouveau tous les territoires déjà soumis au traitement en donnant au moins la moitié de la dose indiquée pour le traitement d'attaque.

En 1931, Gilbert et Babaïantz, confirmant leurs travaux antérieurs publient au sujet de la technique d'irradiation de la granulomatose maligne ce qui suit :

1° Le diagnostic étant posé (vérifié par biopsie), déterminer, après examen approfondi, tous les foyers cliniquement décelables, en s'aidant du radio-diagnostic.

Etablir un plan des irradiations, prévoyant d'abord l'irradiation large des régions cliniquement atteintes ; en second lieu, l'irradiation des régions simplement suspectes. (L'irradiation de ces dernières sera d'autant plus indiquée que persisteront des symptômes généraux tels que fièvre, prurit, etc.)

L'ordre des irradiations variera selon les formes cliniques et les localisations.

2° Nous résumerons les « conditions physiques et

techniques » en deux mots : roentgenthérapie pénétrante.

Rayonnement émis, sous une tension de 180 à 200 kilovolts, intensité de 2 à 4 mA., selon les appareils, filtration par 0,5 à 1 mm. de Cu et 1 mm. Al. Distances focales variables suivant la profondeur du foyer et les dimensions du champ à traiter.

3° *Posologie et chronologie* : la dose profonde totale que nous recommandons pour détruire, dans la majorité des cas, les tissus granulomateux, avec les moindres risques de récidives *in situ*, est, pour une première série d'irradiation, de 400 r.

Si nous nous exprimons, pour plus de précision, en doses incidentes, nous donnons habituellement, pour la première série d'irradiations :

a) Pour les adénopathies relativement superficielles (cervicales, axillaires, etc.), au total 700-1.100 r, selon le volume de l'adénopathie (généralement par un champ) ;

b) Pour les tumeurs médiastinales (présentes dans la majorité de nos cas), au total environ 4000 r. concentrés par 4 larges portes d'entrée (soit 1.000 r par champ).

En présence de récidives, nous augmentons ces doses ; et lorsqu'il s'agit d'atteintes viscérales (par ex. pulmonaires), nous donnons, en feux croisés, la dose maxima compatible avec l'intégrité des téguments.

Sauf dans ce dernier cas, nos doses sont donc

loin d'atteindre la limite de tolérance de la peau.

Fractionnement des doses : nous donnons dans la règle 170 r par séance quotidienne ou bi-quotidienne. En cas de grosse tumeur granulomateuse (généralement très sensible), les fractions de dose quotidienne seront très inférieures les premiers jours pour éviter les phénomènes toxiques consécutifs à des résorptions massives.

Chronologie : étalement de la dose sur 10 à 15 jours pour chaque champ, durée totale du traitement de 4 à 5 semaines.

4° *Répétition* de la roëntgenthérapie : pas d'irradiations préventives ou dites de consolidation dans les cas où la première série d'irradiations paraît cliniquement suffisante. Attendre l'apparition d'une récédive.

Le 11 mars 1933, Simone Laborde et Nemours Auguste faisaient paraître un article sur le traitement par les radiations de la lymphogranulomatose.

Ils déclarent très difficile de décrire une technique radiothérapique uniforme pour le traitement de cette maladie, à cause des réactions extrêmement différentes suivant les sujets, et ils recommandent une extrême prudence, surtout au début du traitement où, il leur semble nécessaire d'étaler sur un temps suffisamment long la dose de rayonnement prévu. Les ganglions lymphogranulomateux sont, disent-ils, des tumeurs radio-sensibles dont la fonte massive peut déterminer de graves phénomènes de shock avec hyperthermie.

Contrairement à la technique de MM. Aubertin, Thoyer-Rozat et R. Lévy, ils n'ont jamais fait de traitement d'entretien ou de consolidation, estimant que les récives sont imprévisibles quant à leur siège. Ils entrevoient la possibilité que les récives locales n'atteignent pas les ganglions irradiés antérieurement, mais des groupes ganglionnaires voisins.

Ils irradient dans les conditions suivantes :

tension : 180 à 200 kV intensité 3 mA 5

filtration 0,5 à 1 mm Cu + 2 mm Al

irradiation quotidienne quand l'état général le permet : 4 à 500 R.

En définitive, il semble qu'à l'époque actuelle le traitement radiothérapique des différentes localisations de la maladie de Hodgkin est le plus employé, parce que le plus efficace et donnant une survie que les autres agents thérapeutiques ne peuvent obtenir.

Nous estimons pour notre part que la technique radiothérapique n'est pas une, qu'il existe non pas une lymphogranulomatose, mais des malades atteints de lymphogranulomatose et que suivant, les deux facteurs :

a) *Terrain* :

Etat déficient du malade qui nécessitera une très grande prudence et un étalement des doses, pour ne pas obtenir de réactions violentes et d'intoxication massive ;

Localisation médiastinale volumineuse comprimant les gros vaisseaux et pouvant amener des phénomènes asphyxiques après une irradiation trop poussée ;

radio-sensibilité très marquée.

b) *Et agents pathogènes*, dans le sens le plus large du mot, il y a lieu de modifier presque pour chaque cas les conditions d'irradiation.

Toutefois, pour se borner à des règles générales, nous pensons que le début du traitement, l'attaque de la lésion, doit se faire en prenant des rayons moyen-

nement pénétrants, non pas seulement lorsqu'il s'agit de manifestations externes, comme les ganglions latéraux du cou, mais aussi bien dans certaines tumeurs du médiastin.

Ces premières irradiations ont surtout pour but de tâter la sensibilité des cellules malignes.

En effet, dans un très grand nombre de cas, la radio-sensibilité de cette affection est très grande et on obtient une fonte des tumeurs avec un rayonnement dont la filtration ne dépasse pas 0,5 mm. de Cu + 2 mm. Al, sans que la quantité de r donnés à la peau soit assez considérable ou même suffisante pour amener un érythème. Il faut également après la première et la deuxième irradiation marquer un léger temps d'arrêt et examiner les réactions locales et générales. Habituellement, lorsque la radio-sensibilité est très grande, on constate, peu de temps après l'irradiation, une augmentation du volume de la tumeur irradiée et le lendemain un retour à la normale.

Des phénomènes généraux tels que la fièvre, les vomissements, l'inappétence, certaines asthénies, accompagnent les phénomènes locaux.

L'observation de ces symptômes doit conseiller la prudence, tant dans la quantité de rayonnement administré, que dans la rapidité de la dose à donner.

On doit toujours, en prévision de récidives ou de métastases futures, tendre à ménager la qualité de la peau, tout en prenant soin de pousser dans un temps moyen l'irradiation, au delà de la disparition clinique des tumeurs traitées.

C'est toujours en raison des récidives possibles, qu'à notre avis, on doit essayer d'obtenir au début la disparition des tumeurs avec des rayons moyennement filtrés, car des effets d'accoutumance semblent s'établir dans les cellules irradiées et cette radio-résistance se retrouvera à la deuxième ou troisième irradiation de récidive ou de métastase. On aura alors la ressource de les attaquer avec un rayonnement filtré avec 1 mm. sur 1,5 mm. ou même 2 mm. de Cu (appareillage de 200 à 300 Kvolts), on conserve ainsi des possibilités thérapeutiques plus longues que si d'emblée on attaque les premières lésions avec des tensions élevées et une filtration supérieure à 1 mm. de Cu.

Si nous estimons que cette technique générale est valable pour un grand nombre de cas, elle ne l'est pas pour tous et deux ou trois irradiations faites dans ces conditions sont parfois inopérantes.

Un radiothérapeute accoutumé s'apercevra, en règle générale, dès la deuxième irradiation, qu'il fait fausse route, parce qu'il n'observera ni réaction locale, ni réactions générales ; il prendra donc des rayonnements plus pénétrants de moitié ou des deux tiers, montant de 0,5 mm de Cu à 1 ou 1,5 mm. ou même plus.

On peut objecter à cette façon de faire qu'en employant un rayonnement peu filtré, on s'expose à avoir du côté de la peau des réactions trop importantes et qui ne permettraient pas d'irradiations futures avec des rayons plus pénétrants. Il faut tenir compte que cette technique est réservée à des cas où la radio-sensibilité est très grande et qui ne nécessitent pas, par

porte d'entrée, une quantité de rayonnement supérieure à 1.000 ou 1.200 *r* étalés sur un laps de temps qui peut être une quinzaine de jours ou un mois, puisqu'il y a intérêt à attendre la diminution lente et progressive des tumeurs, pour que les dernières irradiations atteignent les parties profondes de la tumeur, comme les premières irradiations avaient atteint dans les mêmes conditions les parties superficielles.

Suivant les cas et suivant la filtration employée, étant donné qu'il s'agit d'appareillage variant entre 150 et 300 kilovolts, on pourra par conséquent utiliser en moyenne à la peau des doses variant entre 1.000 et 4.000 *r* ; ceci suivant la radio-sensibilité des tumeurs, suivant leur épaisseur, suivant leur siège et aussi, bien entendu, suivant la distance de l'anti-cathode à la peau.

Il faut ajouter au traitement radiothérapique un traitement d'ordre général, ayant pour but, pendant la durée du traitement, de favoriser l'élimination des produits toxiques, mis en liberté au cours de désintégration cellulaire, et de tonifier l'état général. Il faut empêcher l'amaigrissement.

Malheureusement, malgré les traitements les mieux conduits, il n'en reste pas moins que la maladie a une évolution progressivement fatale, les localisations les plus diverses sont observées, l'action thérapeutique des radiations devient inefficace et la mort survient inévitablement.

Influence de la radiothérapie.

EFFETS SUR L'ÉTAT GÉNÉRAL.

L'influence indirecte des irradiations sur l'état général des malades, sur le relèvement de leurs forces, sur l'amélioration de leur nutrition est remarquable. Nous en avons des exemples frappants chez au moins 4 de nos malades :

- dans l'observation V, où nous relatons le cas d'un enfant de 12 ans, dont l'état général était encore excellent près d'un an après le traitement ;
- dans l'observation VI, qui nous montre que l'état général de cet enfant de 7 ans s'est considérablement amélioré, puisqu'il avait pris des couleurs et du poids ;
- dans l'observation VII, où cette jeune fille de 21 ans fut très améliorée sitôt après son traitement ;
- dans l'observation IX, dont nous savons que la malade se portait encore bien 5 mois après.

La fièvre et le prurit coexistent souvent et réagissent de pair à la radiothérapie (observ. II). Nous

devons cependant faire remarquer que la fièvre ne cède pas toujours aux irradiations, il arrive même qu'elle soit exacerbée.

EFFETS SUR LE SANG.

Les résultats immédiats de la röntgenthérapie retentissent de façon remarquable sur les modifications pathologiques du sang.

L'influence favorable de la radiothérapie sur l'anémie rouge est des plus remarquable sur l'un des cas que nous avons relaté :

Dans l'observation II, après un traitement radiothérapique de six semaines, le nombre des globules rouges est passé de 2.580.000 à 3.750.000.

En même temps que le nombre des hématies s'accroît, le nombre des globules blancs et le taux de l'hémoglobine augmentent.

« Lorsque la leucocytose persiste au cours de la radiothérapie, c'est que celle-ci n'a pas encore atteint, pensent Gilbert et Sluys, tous les foyers granulomateux, ou que son action est ralentie dans les formes moins radio-sensibles. Lorsque la polynucléose résiste, à 90 % par exemple, alors que le traitement est déjà avancé, l'on doit craindre un échec. »

Dans notre observation II, nous pouvons faire une constatation identique à celle de ces deux auteurs ; chez cette malade en effet, malgré une augmentation notable du nombre des globules rouges, nous

sommes frappés par ce fait que l'hyperleucocytose et la polynucléose, au lieu d'être améliorées, ont au contraire augmenté, puisque de 21.000 le nombre des globules blancs passa à 24.000 et le nombre des polynucléaires neutrophiles passa successivement de 98 à 88 pour remonter à 94 % ; et cela, malgré le traitement radiothérapique devait nous faire craindre une issue fatale. En effet, après une courte amélioration, elle mourait brusquement après une survie de 5 mois à peine.

Nous ne pouvons pas entrer dans plus de détails au sujet des effets de la radiothérapie sur le sang des granulomateux, notons seulement cette amélioration qui porte sur les globules rouges et les globules blancs, ainsi que sur le taux de l'hémoglobine.

EFFETS SUR LA PEAU.

La répétition inconsidérée des irradiations, surtout en cas de doses espacées et longtemps répétées, exposaient fatalement le malade à des accidents. L'emploi méthodique de la roentgenthérapie pénétrante a cet avantage capital de nous préserver des accidents locaux ; de la sorte, la répétition de la roentgenthérapie quand elle s'impose est bien tolérée.

Nous n'avons à signaler qu'un cas (observ. VI) où l'état de la peau obligea cependant à suspendre momentanément le traitement qui, un mois après, put être repris sans incident.

Nous n'avons pas remarqué chez nos malades de

pigmentations brunes qui d'ailleurs, si elles sont fréquentes, ont d'autant moins d'importance dans une telle maladie qu'elles s'amendent généralement.

EFFETS SUR LES TUMEURS.

On observe une diminution rapide de la masse ganglionnaire et une plus grande mobilité des ganglions les uns sur les autres. Dans certains cas même, ceux-ci arrivent à disparaître presque complètement. C'est ce que nous remarquons d'ailleurs dans plusieurs observations :

Dans la deuxième, où les masses adénopathiques avaient littéralement fondu ; dans la troisième ; dans la cinquième, où l'adénopathie complètement disparue n'avait pas reparu 17 mois après ; dans la sixième, où il persista cependant une masse ganglionnaire très réduite ; dans la septième, où on note une fonte complète des ganglions ; dans la neuvième, où non seulement toutes les adénopathies, mais aussi l'hépatomégalie et la splénomégalie avaient complètement régressé.

Mais, nous devons malheureusement l'avouer, cette diminution ne persiste pas indéfiniment et, après une amélioration passagère, il faut bien souvent recommencer un nouveau traitement ; nous pouvons en donner comme exemple le malade de notre observation III qui, après une courte amélioration de cinq mois, doit être soumis à un nouveau traitement radiothérapique à cause de la réapparition de ganglions ;

de même le cas de l'observation VII où, après une amélioration rapide, fut découvert fortuitement un infiltrat du poumon gauche.

Toutefois, si la radiothérapie ne guérit pas la lymphogranulomatose, nous devons lui concéder que, dans la majorité des cas, c'est encore elle seule qui permet d'obtenir un retour apparent à la santé pour des périodes plus ou moins longues et même quelquefois des rémissions pendant lesquelles ces malades peuvent retrouver une certaine capacité de travail (obs. VII.)

Résultats de la Radiothérapie.

Les cas de guérison clinique prolongée de granulomatose maligne sont nombreux dans la littérature.

Chevallier et Bernard disent que la survie moyenne d'un hodgkinien qui se soigne bien atteint maintenant 4 à 6 ans.

Des statistiques récentes vont nous en fournir la preuve.

Beaucoup d'auteurs ont publié leurs statistiques comme l'a proposé Voorhoeve en 1925, en tenant compte soit de la date d'apparition des premiers symptômes (Daps), soit depuis le début de la radiothérapie (Dart).

Nous empruntons les statistiques suivantes à MM. Gilbert et Sluys qui les ont exposées au Congrès de Médecine à Paris en octobre 1932.

Colrat (1921), pour 13 cas, indique 33 mois de survie (comparés à 10,7 mois pour les cas non traités).

Burnam donne comme durée de survie après la radiothérapie :

1 an.....	17 cas
2 —	25 —
3 —	21 —

4 ans	20 cas
5 —	10 —
6 —	5 —
7 —	6 —
8 —	4 —
9 —	1 —
10 —	1 —

mais ces cas n'ont été ni biopsiés, ni nécropsiés.

Chaoul et Lange (1923), sur 12 cas (9 biopsies), donnent une survie après radiothérapie de 2 ans 1/2.

Gillet (1924), sur 7 cas traités a eu :

Deux Dart de 4 ans (encore en vie).

Un de 4 ans 9 mois (encore en vie).

Les quatre autres sont morts après une survie de 7 ans, 5 ans, 3 ans et 19 mois après la première application de rayons X. La Daps (durée moyenne de survie depuis les premiers symptômes, est pour les quatre morts : 4 ans 7 semaines; pour les trois vivants, 4 ans 11 mois.

Klewitz et Lullies (1924) citent 24 cas; au moment de la publication, 16 cas étaient morts; 3 de ces cas avaient une survie remarquablement longue : 6 ans, 5 ans, 4 ans 11 mois. Mais la survie moyenne depuis les premiers symptômes de ces 16 cas est très basse : 20 mois.

Schreiner et Mattick (1924) citent 46 cas dont 31 traités aux rayons X profonds et au moyen de « packs » à grosse charge de radium.

La survie moyenne (Dart) est de 2 ans 7 mois.

Brugmann (1927) : 8 cas. Dart 2 ans 1/2.

Billich (1930) : 31 cas. Dart 35 % 2 ans, 29 %
3 ans.

Voorhæve (1926) : 19 cas, distingue :

1^o *Des cas traités rationnellement :*

a) 7 malades morts au moment de la publication.

Dart, 2 ans 6 mois Daps, 3 ans 8 mois

b) 4 malades vivants au moment de la publication

Dart, 3 ans Daps, 4 ans 4 mois

Moyenne de ces cas :

Dart, 2 ans 8 mois Daps, 4 ans.

2^o *Des cas traités incomplètement :*

a) 6 morts

Dart, 1 an 7 mois Daps, 2 ans 3 mois

b) 2 vivants

1^{er} cas :

Dart, 1/4 d'année Daps, 1 an 1/4

2^e cas :

Dart, 1/4 d'année Daps, 1 an.

Voici les résultats statistiques que donnent Gilbert et Babaiantz : les 15 cas publiés par l'un de nous en 1925, repris ultérieurement avec Babaiantz, avec 10 cas nouveaux (soit 25 cas) et revus en 1932 avec un « recul minimum » de 4 ans 1/2, nous donnent pour :

15 cas soumis au traitement rationnel depuis 1922 :
survie moyenne globale : 4 ans et 9 mois depuis le début de la roentgenthérapie (Dart).

De ces 15 cas, vérifiés par biopsie :

5 ont succombé après survie moyenne de 2 ans $1/4$,
4 sont décédés après survie moyenne de 4 ans $1/2$,
6 sont vivants : leur survie moyenne dépasse
actuellement 7 ans $1/4$ (Dart).

Si l'on fait abstraction des 5 cas à évolution rapide, les 10 cas restants (dont 4 sont décédés) donnent jusqu'ici une survie moyenne globale de plus de 6 ans.

Ces résultats, qui dépassent de beaucoup ceux publiés jusqu'ici sont tout de même tempérés par le fait suivant : depuis 1928, 27 nouveaux cas nous ont été envoyés (dont plusieurs cette année seulement) ; parmi ces cas, bon nombre avaient déjà été traités ailleurs dans de mauvaises conditions techniques (l'état de la peau en témoignait chez plusieurs). Néanmoins nous pouvons déjà prévoir que les cas traités rationnellement n'atteindront pas, en moyenne, des durées de survie aussi longues que celles du groupe précédent. Pour l'instant nous manquons d'un recul suffisant pour apprécier cette seconde tranche de cas.

Cela montre qu'il faut tenir compte du facteur série, dans une affection comme la granulomatose maligne, même quand on se base sur une variété de cas telle que celle que nous avons observée. A plus forte raison, doit on être d'une extrême prudence dans l'appréciation de résultats individuels tant dans le sens des échecs que dans celui des réussites.

Résultats personnels.

Sur 10 cas de lymphogranulomatose maligne contrôlés par la biopsie, et traités par la radiothérapie nous avons eu les résultats suivants :

Sexe	Age	D. A. P. S.	D. A. R. T.	Mort	Durée
H....	34 ans	sept. 1925	août 1926	août 1927	23 mois
F....	15 ans	janv. 1929	2 mars 1929	début 1930	12 mois
H....	30 ans	déc. 1931	22 déc. 1931	vivant janv. 1933	? "
H....	16 ans	nov. 1932	30 déc. 1932	oct. 1933	11 mois
H....	12 ans	1928	6 avril 1933	est vivant	7 ans
H....	7 ans	nov. 1932	24 janv. 1934	6 mai 1935	30 mois
F....	21 ans	juill. 1933	14 mars 1934	est vivante	29 mois
H....	13 ans	fév. 1934	3 mai 1934	août 1934	6 mois
F....	31 ans	1932	5 juin 1934	vivant déc. 1934	?
H....	57 ans	avril 1934	fév. 1935	avril 1935	12 mois

Sur ces 10 cas, 2 sont actuellement vivants :

1^{er} CAS :

Daps : 7 ans

Dart : 2 ans 8 mois

2^e CAS :

Daps : 2 ans 5 mois

Dart : 1 an 8 mois

Six sont morts et ont vécu respectivement : un : 16 mois, deux : 12 mois, deux : 10 mois et un : 5 mois après la première application de rayons X.

Deux, vivaient encore en janvier 1933 et décembre 1934 ; nous n'avons pu savoir ce qu'ils étaient devenus.

Nous avons donc, pour les 6 morts, une durée moyenne de survie de :

Daps : 15 mois 1/2

Dart : 8 mois

et pour les 2 vivants, une durée moyenne de :

Daps : 4 ans 7 mois

Dart : 2 ans 2 mois

*
* *
*

Nous ne serions pas complets si nous ne citions des méthodes de traitement proposées récemment, en particulier la « röntgénisation totale par champs séparés » et la « télé-röntgenthérapie ».

Beaucoup d'auteurs font en effet de la lymphogranulomatose une affection générale de tout le système réticulo-endothélial ; aussi, ont-ils été amenés à substituer à la röntgenthérapie de nouvelles techniques dans le but d'élargir les irradiations à tout le corps.

La röntgénisation totale par vastes champs séparés décrite par Sluys, en 1931, consiste à diviser la totalité de la surface cutanée du malade en 10 à 14 champs environ (5 à 7 antérieurs, 5 à 7 postérieurs). On applique le premier jour sur un de ces champs une dose de 500 R (Solomon) environ, ou, sur deux champs 250 R par champ ; on observe le malade, et si cette première dose est bien supportée, ce qui est

généralement le cas, on donne 500 R chaque jour ou chaque deuxième jour jusqu'à ce qu'on est repassé quatre fois sur chaque porte d'entrée pour atteindre 2000 R comme dose totale par champ ; la distance focale est de 40 cm. au minimum et la filtration de 0,5 mm. Cu (Gilbert et Sluys).

Quant à la téléroentgenthérapie, ce fut Pulsford en France, en 1932, qui en y consacrant sa thèse, donna droit de cité à cette thérapeutique utilisée depuis quelques années par Teschendorf en Allemagne et dont les débuts remontent à 1927.

Sans entrer dans les détails, nous dirons cependant que le principe consiste à irradier un malade en plaçant l'ampoule à une distance foyer-peau de 1 m. 50 et plus, de façon que toute la région antérieure et postérieure du malade reçoive le rayonnement. Les doses employées seront très faibles, elles varieront entre 10 r et 50 r par séance pour éviter des désastres par résorption brutale des produits désintégrés.

Dans le laboratoire de l'Hôpital Tenon (technique de Mallet) l'ampoule est éloignée de 1 m. 70 à 2 mètres. 200.000 volts. 3 m. A. filtration de 1 mm. Cu plus 1 mm. Al.

Dans le laboratoire de l'Hôpital Broussais (technique de Cottenot) l'ampoule est éloignée de 3 m. 50 en oblique. 300.000 volts. filtration 1 mm. Cu + 2 mm. Al.

Mais c'est une méthode encore jeune, en pleine évolution, dont les applications se perfectionneront et se préciseront avec l'expérience.

Observations.

Toutes ces observations ont été recueillies dans le service de M. le Professeur Marquis, au centre anticancéreux de Rennes.

OBSERVATION I

M. Jacques P..., 34 ans, cultivateur, est entré dans le service le 20 décembre 1926. On ne relève rien de particulier dans ses antécédents héréditaires ou collatéraux; comme antécédents personnels, le malade ne signale qu'une fièvre typhoïde en 1915.

Le début de sa maladie remonte à environ 15 mois : une tumeur apparut dans la région du pubis. Trois à quatre semaines après, se constituèrent de nouvelles masses autour de la première et dans les aisselles; ces masses étaient accompagnées de douleurs rhumatoïdes.

Un médecin consulté conseille aussitôt la radiothérapie. Le malade ne se décide pas, s'adresse à un autre médecin qui, pensant à une maladie de Recklinghausen, le fait hospitaliser à Brest le 16 août.

Là, après biopsie ayant permis de porter le diagnostic de lymphogranulomatose, il fut traité par la radiothérapie profonde en août, septembre, octobre et novembre, par périodes de quelques jours chaque fois. Tous les territoi-

res intéressés, visage compris, avaient été irradiés (1.200 à 1.500 R par région).

En novembre, des troubles généraux ayant suivi les dernières séances, on essaie du radium (80 E) pendant 4 jours. Le traitement devait être continué, quand le malade se décide brusquement à ne plus retourner à Brest, et se présente au centre anti-cancéreux de Rennes.

A son entrée, le 20 décembre 1926, on constate l'existence de nodules dans les régions inguinale, ombilicale, axillaire et sus-claviculaire. L'état général est très mauvais : le malade est livide, et il a des hémoptysies.

Le 31 décembre 1926, la formule sanguine est la suivante :

G. R.....	3.370.000
G. B.....	1.000
Hémoglobine.....	52 %
Valeur globulaire.....	0.78

La formule leucocytaire donne :

Mono lymphocytes.....	13
Mono myéloblastes	<u>3</u>
	16
Poly neutrophiles.....	75
Poly éosinophiles.....	8
Poly basophiles.....	<u>1</u>
	84

Une biopsie révèle la nature lymphocytaire des tumeurs, et ses caractéristiques : coque très dure, et centre en dégénérescence puriforme.

L'examen histologique montre une multiplication anormale de cellules du type lymphocytaire avec absence d'organisation du tissu de soutien. Pas de cellules de Sternberg dans l'échantillon prélevé au niveau du thorax.

Aucun traitement ne fut possible. Le 6 janvier 1927, il quittait le centre anti-cancéreux.

Sept mois après, il mourait après une période d'amaigrissement rapide, malgré une alimentation bien soutenue. Les lésions n'avaient subi aucune modification, il n'y avait eu aucune nouvelle localisation. Durant les 3 dernières semaines, il fallut avoir recours à la morphine pour atténuer des algies fugaces déterminées par le moindre mouvement.

OBSERVATION II

Millé Hélène M..., 15 ans, est entré au centre le 2 mars 1929.

La maladie avait débuté 6 semaines auparavant par une masse ganglionnaire, du côté gauche du cou. Elle fut d'abord soignée pour une tuberculose. Mais les ganglions du côté opposé se prenant à leur tour, et des masses apparaissant dans les deux aisselles, la malade consulte un autre médecin qui lui conseille un traitement arsenical qui est suivi pendant 3 semaines. L'état de la malade ne fait qu'empirer : les masses du cou se développent, ainsi que celles des aisselles ; les ganglions médiastinaux sont envahis, une dyspnée intense s'établit.

A son arrivée au centre anticancéreux, on note de très grosses adénopathies bilatérales au cou, des ganglions axillaires, une dyspnée intense, une toux coqueluchoïde. La rate et le foie sont d'une dureté extrême. L'anorexie est complète. La température oscille entre 38°6 le matin et 39°4 le soir.

Numération globulaire :

G. R.....	2.580.000
G. B.....	21.000

Hémoglobine.....	60 °
Valeur globulaire.....	1,2

Formule leucocytaire :

Mono-lymphocytes	1
Poly neutrophyles.....	98
Poly éosinophyles.....	1
	<u>99</u>

Le 6 avril, sa formule leucocytaire était la suivante :

Mono petits.....	1
Mono lympho.....	2
Mono myélocytes.....	7
Mono basophiles.....	1
	<u>11</u>
Poly neutrophiles.....	88
Poly éosinophiles.....	1
	<u>89</u>

Hématies anisocytose.
hypochromie.

Le 22 avril 1929 :

G. R.....	3.750.000
G. B.....	24.000
Myélocytes.....	6
Poly neutrophiles.....	94

Cellules déformées en voie de transformation, plaquettes sanguines nombreuses. Hématies pauvres en hémoglobine.

Du 2 mars au 19 avril 1929, cette malade reçut une dose totale de 6.400 R en 18 séances de 15 minutes chacune, à la distance de 45 cm., avec un localisateur grand cône. Filtration 0 mm. 5 de Zn + 2 millimètres Al. EE 40 cm. Intensité 3 mA.

Cette dose fut répartie sur le médiastin, les régions cervicales droite et gauche, les aisselles, et la face antérieure de la rate.

La malade avait quitté le centre le 13 juillet 1929, très améliorée. Tous les troubles respiratoires avaient disparu, les masses adénopathiques avaient fondu. Lorsqu'au début de 1930, on apprend qu'après une courte hospitalisation à l'Hôtel-Dieu de Rennes, elle meurt très rapidement.

OBSERVATION III.

M. Jacques M..., 30 ans, présente à son entrée, le 14 décembre 1931, une grosse masse dans le creux sus-claviculaire gauche et des ganglions dans le creux sus-claviculaire droit et les aisselles. Il a également des ganglions inguinaux.

Le 15 décembre, la formule sanguine était la suivante :

G. R.....	4.670.000
G. B.....	29.000

et sa formule leucocytaire :

Monolymphocytes.....	7
Monomyélocytes.....	9
Polyneutros.....	84

Après deux séances de radiothérapie, elles étaient le 24 décembre :

G. R.....	6.640.000
G. B.....	22.000
Monolymphocytes.....	11
Monomyélocytes.....	5
Polyneutros.....	84

Un ganglion sus-claviculaire est prélevé en vue d'une biopsie. Le tissu lymphoïde est remplacé par un tissu inflammatoire, infiltré par place de cellules conjonctives. Les vaisseaux sont fort épaissis. Il existe de nombreuses cellules volumineuses à noyaux muriformes ou bourgeonnants présentant l'aspect des cellules de Sternberg. Le diagnostic porté est celui de lymphogranulomatose maligne.

Du 22 décembre 1931 au 14 janvier 1932, il reçoit une dose totale de 11.000 R. Ce traitement radiothérapique lui est fait en 10 séances de 30 minutes, avec un filtre 2 mm. Al + 0,5 mm. Zn (E. E. 37 cm., intensité 3 milliampères). Les régions irradiées sont les creux sus-claviculaires, les aisselles, le médiastin et le triangle de Scarpa droit.

Il sort très amélioré le 14 janvier 1932. Mais le 6 juin 1932, il revient à cause de la réapparition de ganglions dans les creux sus-claviculaires et axillaires et de quelques petits ganglions inguinaux.

Il est soumis à de nouveaux traitements radiothérapiques. Il reçoit du 7 au 25 juin 1932, en 16 séances de 30 minutes, 18.000 R. Les régions irradiées sont le cou, les creux sus-claviculaires, le médiastin, la région inguinale et la rate.

Du 17 au 29 octobre, c'est au tour des creux axillaires d'être irradiés en 7 séances de 30 minutes. La dose totale est de 12.000 R.

Enfin, à partir du 18 janvier 1933, l'aisselle droite, et les régions lombaires reçoivent une dose de 9.000 R en 9 séances. Ce dernier traitement finit le 3 février 1933.

OBSERVATION IV.

M. Emile R..., 16 ans, entre le 8 novembre 1932 porteur d'un ganglion sous le bras droit.

L'examen révèle deux localisations : un gros lymphome, dans la région antérieure du creux axillaire, et une masse sus-claviculaire droite.

Ces deux masses subirent un traitement radiothérapique de 14 séances de 30 minutes, du 30 décembre 1933 au 10 janvier 1933. La dose totale fut de 13.000 R, à 40 cm. de distance (localisateur grand cône ; filtre 0,5 mm. Zn + 2 mm. Al).

Il mourut vers octobre 1933, dans un état cachectique. Dans les derniers mois, il présentait un œdème des membres inférieurs, de la dyspnée avec cornage (un examen radioscopique révéla une volumineuse adénopathie du médiastin), une anémie considérable, une rate très volumineuse, une tachycardie atteignant 150 à 180 pulsations, une température oscillant entre 38°5 et 39°.

OBSERVATION V.

Elie G... est un enfant de 12 ans dont la maladie actuelle aurait débuté, il y a 5 ans environ, par un ganglion de la région mastoïdienne droite qui devint assez rapidement gros comme un œuf de pigeon. Il est traité par des applications de teinture d'iode et l'ingestion d'huile de foie de morue et de sirop iodotannique. Ce traitement est continué pendant un an, la grosseur restant à peu près stationnaire.

Mais brusquement, il y a 6 semaines, ce ganglion qui

avait atteint le volume d'un œuf de poule s'accroît au point de donner une énorme masse occupant les régions mastoïdienne et carotidienne droite, soulevant l'oreille et dépassant le volume de deux poings.

Il est hospitalisé le 27 mars 1933, au centre anticancéreux de Rennes.

Cette énorme masse a une consistance à peu près uniforme ; on retrouve cependant de gros ganglions à sa partie inférieure, près de la clavicule, et en avant dans la loge sous-maxillaire.

L'enfant n'a pas de fièvre et n'accuse pas de prurit.

Un examen histologique des ganglions prélevés près de la clavicule montre que toute trace de structure lymphoïde a disparu. Ils sont constitués par un tissu uniforme formé par un réticulum dont les mailles sont bourrées de cellules diverses : lymphocytes, plasmocytes et quelques éosinophiles. On remarque en outre la présence de cellules géantes à noyau monstrueux ; certaines de ces cellules présentent l'aspect classique des cellules de Sternberg. En quelques endroits, ces ganglions sont infiltrés de tractus conjonctifs évoluant vers l'organisation fibreuse.

Tous ces caractères parlent en faveur d'un diagnostic histologique de lymphogranulomatose maligne.

Cet enfant est soumis à un traitement radiothérapique de 19 séances de 30 minutes (distance 45 cm., localisateur petit cône, filtre 0,8 mm. Cu + 2 mm. Al., E. E. 40 cm., intensité 3 mA 5). Les régions irradiées sont la région mastoïdienne, les nodules sous-mentonniers droits, la région médiastinale et l'ensemble de la masse. La dose totale est de 9.500 R. La dernière séance eut lieu le 22 mai 1933, et la première le 6 avril 1933.

Le 14 octobre 1935, nous avons pu avoir des renseigne-

ments sur l'état de ce malade. Cliniquement, il serait entièrement guéri : l'adénopathie a complètement disparu, l'état général est excellent.

OBSERVATION VI.

Louis L... est un enfant de 7 ans, le cinquième d'une famille de 8 enfants, dont 4 seulement sont vivants mais débiles. Du côté maternel, on retrouve de nombreux cas de tuberculose pulmonaire.

Aussi, lorsqu'en novembre 1932 il présenta une légère adénopathie cervicale gauche, pensa-t-on à une bacillose. Et l'enfant fut envoyé au sanatorium de Trestel, où il resta 11 mois. Son état général s'y améliora, mais la tumeur ganglionnaire grossit.

C'est pour cela qu'il fut dirigé sur le centre anti-cancéreux de Rennes, où il entra le 15 janvier 1934 porteur d'une énorme masse ganglionnaire multilobée occupant la chaîne carotidienne et remontant vers la nuque.

La rate est légèrement percutable. On trouve de la matité dans le médiastin. Il a une légère hyperthermie, mais pas de prurit.

Formule sanguine :

Numération globulaire :

G. R.....	4.150.000
G. B.....	13.000
Hémoglobine	85 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	83,59
Polynucléaires acidophiles.....	4,72
Polynucléaires basophiles.....	0

Mononucléaires grands.....	2,17
Mononucléaires moyens.....	6,87
Mononucléaires petits.....	2,65

Biopsie. — L'examen histologique d'un ganglion de la région cervicale gauche a montré que la structure ganglionnaire a totalement disparue, que le tissu lymphoïde est remplacé par du tissu de granulations constitué par des polynucléaires éosinophiles nombreux, des lymphocytes et des plasmocytes, des cellules conjonctives et endothéliales. A ces éléments se joignent de grands macrophages à noyau plurinucléé du type Sternberg.

La trame collagène du ganglion est épaissie. Le diagnostic histologique est celui de lymphogranulomatose maligne.

Examen radioscopique. — Une scopie faite le 6 janvier par le Dr Tizon montre un médiastin parfaitement indemne.

Traitement radiothérapique. — Du 24 janvier au 24 février 1934, cet enfant reçoit une dose totale de 6.600 R en 15 séances (distance 45 cm., localisateur carré, filtre 1 mm. Cu + 0,5 Al, EE 45 cm., intensité 4 mA).

Après ce traitement, la tumeur a diminué mais n'a pas disparu. L'état de la peau oblige cependant à suspendre momentanément le traitement. L'état général est considérablement amélioré : l'enfant a pris des couleurs et du poids.

Du 22 mars au 14 mai 1934, il reçoit 5.115 R en 10 séances. Soit un total de 11.715 R.

Il persiste alors une masse ganglionnaire réduite, mais extrêmement dure dans la profondeur d'une région œdématisée.

L'enfant sort le 12 juillet 1934 et, après quatre mois de bonne santé apparente, mourait en décembre 1934 après avoir présenté des signes d'anémie pernicieuse.

OBSERVATION VII

Yvonne T..., 21 ans, quoique d'un aspect peu robuste, ne signale aucune maladie dans sa première enfance. Formée à 14 ans, ses règles ont toujours été normales.

A 15 ans, elle fait cependant un abcès froid du sternum qui est traité à Roscoff.

En juillet 1933, on constate un gros ganglion dans le creux sus-claviculaire gauche. En décembre, une tumeur apparaît à droite du cou, disparaît et réapparaît à gauche. Cette tumeur est d'abord prise pour un goitre et soignée comme telle sans résultat évidemment. En février 1934, elle présente des signes de légère compression du médiastin : voix bitonale, cyanose du visage.

Elle est alors adressée au centre anti-cancéreux, où elle entre le 4 mars 1934.

L'examen y révèle de très volumineux ganglions envahissant tout le creux sous-claviculaire droit ; à gauche, de gros ganglions carotidiens ; et à droite, dans le triangle de Scarpa, de plus petits ganglions.

Formule sanguine :

Numération globulaire :

G. R.....	5.020.000
G. B.....	15.000

Formule leucocytaire :

Poly : neutros	95,8
Poly : acidos	1,3
Poly : basos	0
Mono : grands.....	0,3
Mono : moyens.....	2,6

Biopsie. — L'examen d'un ganglion montre en premier lieu que toute structure lymphoïde a disparu. Au tissu lymphoïde s'est substitué un tissu de granulation dont les mailles sont occupées par toute sorte de cellules : leucocytes polynucléaires neutrophiles et surtout éosinophiles, lymphocytes, plasmocytes, cellules endothéliales.

A ces éléments se joignent de nombreuses cellules très volumineuses à noyau bi- ou pluri-lobulé présentant l'aspect classique des cellules de Sternberg.

En de nombreux points, le réticulum s'épaissit pour former de véritables travées fibreuses. Ces lésions inflammatoires chroniques sont également manifestes au niveau des vaisseaux, dont les parois sont épaissies et l'endothélium tuméfié.

Histologiquement, ce ganglion présente des lésions caractéristiques de la lymphogranulomatose maligne.

Radioscopie. — Une radioscopie pratiquée par le Dr Tizon montre l'absence d'adénopathies médiastinales, mais la présence d'une masse ganglionnaire cervicale qui se continue en demi-cercle derrière le manubrium.

Traitement radiothérapique. — Du 14 mars au 9 mai 1934, elle reçoit en 21 séances une dose totale de 10.900 R. (distance 50 cm., localisateur carré, filtre : 1 mm. Cu + 2 mm. Al ; EE : 40 cm. int. : 4 mA). Les régions irradiées sont les régions cervicale et sternale.

La malade est aussitôt très améliorée, on note une fonte complète des masses ganglionnaires. Et c'est incidemment qu'au cours d'une radioscopie systématique, confirmée quelques jours plus tard par le Dr Tizon, l'on constate un infiltrat du poumon gauche qui semble de même nature que les ganglions.

Elle entre de nouveau au Centre et, du 2 août au 25 sep-

tembre 1935, après être restée près de 14 mois dans un état général très satisfaisant, où l'examen clinique n'avait décelé aucune récive, cet infiltrat reçoit en 18 séances de 50 minutes 4.070 R (grand cône : 0 mm. 5 Cu + 2 mm. Al).

Après 6 séances, l'infiltrat a considérablement diminué ; actuellement son état est très satisfaisant, à part une asthénie qu'elle attribue d'ailleurs à son traitement ; ce dernier a donné d'excellents résultats. Elle ne présente plus aucun signe de compression.

OBSERVATION VIII.

Jean R..., 13 ans, entre le 30 avril 1934. Il présente quelques stigmates de rachitisme (tibia en lame de sabre).

Depuis deux mois, il est porteur, à la partie latérale droite du cou, d'une petite tumeur qui s'est progressivement et très rapidement développée. Il a consulté il y a un mois un médecin qui l'a envoyé à l'Hôtel-Dieu, où on lui a fait des rayons ultra-violets.

A son entrée, cet enfant présente une grosse tumeur du volume d'une tête de fœtus occupant toute la partie latérale droite du cou, s'étendant en arrière jusqu'à la ligne médiane ; en avant débordant légèrement une perpendiculaire abaissée verticalement de l'angle du maxillaire. En haut, la masse tumorale soulève le lobe de l'oreille, se propage en avant du tragus et fait une saillie dans toute la région parotidienne. En bas, elle se termine brusquement par une ligne demi-circulaire à la partie inférieure du cou.

Cette tumeur présente dans la partie sous-jacente à

l'oreille une coloration violacée, elle est de consistance dure, pseudo-fluctuante par place, légèrement maronnée. On en dissocie à la partie postéro-inférieure deux ganglions encore un peu mobiles, de consistance plus molle que l'ensemble.

A part ces deux ganglions, la tumeur n'a aucune mobilité sur les plans profonds. Elle n'est douloureuse ni spontanément, ni à la pression, et ne gêne pas l'ouverture de la bouche ; toutefois l'amygdale droite se trouve un peu déplacée par elle.

On ne trouve pas de ganglions dans les fosses sous-claviculaires, ni dans le creux axillaire. Cependant, dans les triangles de Scarpa, surtout à droite, la palpation décele de nombreux petits ganglions sans caractère particulier.

Le 8 mai 1934, le Dr Tizon, au cours d'un examen radioscopique, ne note la présence d'aucune ombre dans le médiastin.

Examen hématologique :

Numération globulaire :

G. R.....	4.760.000
G. R.....	4.000

Formule leucocytaire :

Poly : neutro.....	72,6
Poly : acido.....	2,3
Poly : baso.....	0
Mono : grands.....	0,7
Mono : moyens.....	22,1
Mono : petits.....	2,3

Biopsie. — L'examen du ganglion montre la disparition complète du tissu lymphoïde normal. Il est remplacé par

un tissu de granulations dont les mailles formées par un réticulum renferment de très nombreuses cellules inflammatoires : lymphocytes et plasmocytes. On note en outre la présence de nombreux éléments cellulaires de grandes dimensions renfermant un volumineux noyau, parfois réniforme, présentant l'aspect de cellules de Sternberg.

Les vaisseaux présentent des signes d'inflammation sub-aiguë avec un état de tuméfaction marquée des cellules endothéliales. Ça et là des bandes de tissu fibreux parcourent le ganglion.

Le diagnostic histologique est celui de « lymphogranulomatose maligne ».

Traitement radiothérapique. — Du 3 mai au 16 juillet 1934, cet enfant reçoit en 24 séances de 20 minutes une dose totale de 16.610 R (distance 45 cm., localisateur carré, filtre 2 mm. Al + 1 mm. Cu, intensité 4 mA) répartie sur la tumeur.

Ce petit malade est décédé le 19 août 1934.

OBSERVATION IX

Mme Marie M..., 31 ans. Rien de particulier dans ses antécédents.

Mariée depuis 4 ans 1/2, elle a eu 3 grossesses. Au cours de la deuxième apparut dans la région carotidienne droite une petite tumeur qui augmenta progressivement de volume. Aussitôt après ses suites de couches elle est hospitalisée à l'Hôtel-Dieu de Rennes où on lui fait des Rayons X. La tumeur fond rapidement ; ce traitement est suivi d'une série de rayons ultra-violets qui doit être abandonnée car elle fait une pleurésie gauche qui l'oblige à s'aliter pour 8 semaines.

Parallèlement se développent dans la région carotidienne gauche ainsi qu'aux plis de l'aîne des masses ganglionnaires dont la malade ne s'inquiète pas. Guérie de sa pleurésie elle doit se faire de nouveau hospitaliser à l'Hôtel-Dieu de Rennes en mai 1935, pour abcès du sein.

En plus de cet abcès, l'on constate alors des lésions cutanées dues à un prurit qui ne cesse ni jour, ni nuit. On note l'existence de tumeurs ganglionnaires bosselées, lobulées, soudées entre elles par de la périadénite ; elles sont fermes, nullement ramollies et indolentes. Cette hypertrophie ganglionnaire est répartie dans les zones suivantes : chaînes carotidiennes, angle de la mâchoire, creux sus-claviculaire et axillaire, triangle de Scarpa. Ces lésions sont bi-latérales ; la rate et le foie sont énormes. Elle a maigri de 7 kilos (fig. 1)

Examen histologique (29 mai 1934).

Numération globulaire :

G. R.....	3.400.000
G. B.....	7.000

Formule leucocytaire :

Poly : neutro.....	70,4
Poly : acido.....	6,9
Poly : baso.....	0
Mono : grands.....	3,6
Mono : moyens.....	14,8
Mono : petits.....	2,3

Elle entre au Centre anticancéreux le 2 juin 1934.

Biopsie. — L'examen d'un ganglion cervical montre que celui-ci a perdu totalement sa structure lymphoïde. Il est entièrement constitué par un tissu réticulé dont les mailles



Figure 2.



Figure 1.

conjonctives sont remplies de cellules de toute sorte : cellules conjonctives jeunes, plasmocytes, éosinophiles, et de nombreuses cellules volumineuses, claires, à noyau vésiculeux arrondi ou irrégulier, qui doivent être assimilées aux cellules de Sternberg. On note en outre une grande abondance de cellules présentant des mitoses normales ou monstrueuses.

L'ensemble de ces caractères impose le diagnostic de lymphogranulomatose maligne.

Traitement radiothérapique.

Du 5 juin 1934 au 19 juillet cette malade reçoit une dose totale de 20.900 R répartie en 27 séances sur les régions suivantes : à droite et à gauche : maxillaire inférieur, rate, triangle de Scarpa, foie, épigastre, aisselles, médiastin, aines et cou.

Le 19 décembre 1934 la malade se portait bien, la rate et le foie étaient normaux, toutes les adénopathies avaient disparu (fig. 2).

OBSERVATION X

Joseph Le R..., 57 ans, ne signale aucune maladie antérieure.

En avril 1934, il s'aperçoit de la présence d'une masse située dans la région sous-maxillaire et grosse comme une noisette. Il entre au Centre anticancéreux de Rennes le 26 janvier 1935.

L'examen révèle dans les régions parotidiennes, carotidiennes, sous-maxillaire et sus-claviculaire droites une énorme masse formée de multiples ganglions, dont l'un atteint le volume et la forme d'une petite banane. On note en outre l'existence d'autres ganglions dans le creux axillaire droit et les deux régions inguinales.

Biopsie. — L'examen histologique d'un ganglion révèle que toute structure ganglionnaire a totalement disparu et que le tissu lymphoïde a fait place à un tissu de granulation constitué par des éléments divers : cellules conjonctives, plasmocytes, lymphocytes ; ces cellules sont contenues dans les mailles d'une charpente conjonctive dense constituée surtout par des fibres. Les vaisseaux capillaires qui parcourent le tissu présentent une hypertrophie de leur endothélium.

Bien qu'il n'ait pas été possible de mettre en évidence d'une façon certaine des cellules de Sternberg, les lésions décrites ci-dessus permettent de conclure histologiquement à une lymphogranulomatose maligne.

Traitement radiothérapique. — Du 5 février au 27 mars 1935, ce malade reçoit en 18 séances une dose totale de 13.060 R. répartie sur les régions cervicale, maxillaire, sus-claviculaire et sous-maxillaire droite.

Il sort le 30 mars 1935 et meurt peu après.

Conclusions.

I. — Pour apprécier l'efficacité du traitement et la survie qu'on peut légitimement attribuer à la lymphogranulomatose maligne, il est indispensable de se baser sur un diagnostic certain ; or celui-ci ne peut résulter que d'une biopsie.

II. — Le traitement chirurgical n'est que très faiblement palliatif ; les gains qu'il fournit dans la prolongation de l'affection sont pour ainsi dire nuls, car il n'entrave pas l'évolution de la maladie et ne met pas à l'abri des récidives.

III. — Quant au traitement médicamenteux, la multiplicité des médicaments préconisés démontre leur peu d'efficacité. Il faut cependant retenir l'arsenic qui, s'il n'est pas curateur, améliore et peut faire régresser très temporairement les lymphogranulomes.

IV. — La curiethérapie n'a pas donné tous les résultats que ses débuts permettaient d'espérer.

V. — La roentgenthérapie reste donc actuellement, sous bénéfice de l'avenir, réservé à la téléroentgenthérapie, le traitement de choix de la granulomatose maligne.

VI. — La seule méthode qui puisse dans la maladie de Hodgkin donner une survie appréciable est la Radiothérapie. En effet, tandis que l'évolution de la lymphogranulomatose abandonnée à elle-même est en moyenne de 12 à 15 mois, nous obtenons par la radiothérapie pénétrante une moyenne de survie de 4 ans 7 mois qui concorde sensiblement avec celle de la plupart des auteurs. Les survies au delà de 6 ans sont exceptionnelles, même chez les malades régulièrement et convenablement traités.

VII. — Cette survie ne peut pas être augmentée par un traitement préventif qui ne constitue aucune assurance contre les récidives. Dès les premières manifestations de rechute, celles-ci peuvent bénéficier d'une reprise de traitement, sous réserve d'un rayonnement plus filtré que lors de la première application.

VIII. — Il n'en reste pas moins vrai que la lymphogranulomatose, même avec ce traitement, le plus efficace de ceux connus, reste actuellement une affection fatalement mortelle.

Vu : le Président de la thèse,

ROUSSY.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Alessandrini.* — Radiotherapia del granuloma maligno (Radiologia medica, 1921).
- Allen.* — Hodgkin's disease thirteenth years after treatment with Röntgen ray and radium (J. A. M. A., 17 nov. 1928, n° 20, p. 1548).
- Alpin et Golden.* — Röntgent treatment of lymphoblastoma (Am. Journ. Röntg. Springfield, janv. 1933, p. 83).
- Aubertin et Levy.* — La maladie de Hodgkin ou lymphogranulomatose maligne (Journ. Med. Français, janv. 1928, p. 3).
- Aubertin, Thoyer, Rozat et Lévy (Robert).* — Radiothérapie de la maladie de Hodgkin (Journ. Rad. et El., 1930, p. 145-157).
- Babaiantz (L.).* — La granulomatose maligne. Etude anatomoclinique ; étude thérapeutique, spécialement du point de vue de la röntgenthérapie. Thèse de Genève, 1928.
- Bardachzi et Sekelen (W.).* — Zur Diagnosestellung und Behandlung der lymphogranulomatose (Med. klin., 30, 1689-1692, 21 déc. 1934).
- Barret et Bond.* — Le traitement par le sérum (Lancet, Londres, n° 3748, p. 855, oct. 1933).
- Beaujard.* — La radiothérapie dans la maladie de Hodgkin (Journ. Med. Fr., janvier 1928, p. 22).
- Bécart.* — Résumé lymphogranulomatose localisée (Presse médicale, 1927, n° 55, p. 874).

- Belot.* — Au sujet d'un cas de lymphogranulomatose (Bull. et Mém. de la Soc. de Rad. Méd. de France, an. XII, 14 oct. 1924).
- Berger.* — Le lymphogranulome malin (Annales d'anat. path. médico-chirurg. Paris, ann. I, n° 2, mars 1924).
- Billich.* — La röntgentherapie de la lymphogranulomatose (Strahlentherapie. Berlin, sept. 1930, p. 141-146).
- Brugmann (W.).* — Lymphogranulomatose u. R. bestr. (Strahlenther., 1926, Bd XXII, H. 2, p. 280).
- Burnam Curtis (F.).* — Hodgkin's disease (The Journ. of the Am. Méd. Ass., 30 oct. 1926, vol. 87, n° 18, p. 1545).
- Calvet et Bonnhoure.* — Maladie de Hodgkin chez un syphilitique, bons effets du traitement radiothérapique (Toulouse médical, an. XXXIV, n° 17, sept. 1933).
- Chaoul et Lange.* — R. bestr. b. d. lymphogranul (Strahlenth 1923. Bd XV, p. 620-623).
- Chevallier (Paul).* — Essai de traitement de la mal. de Hodgkin par les injections d'antimoine (Semaine des Hôpitaux, n° 12, juillet 1931).
- Chevallier et Bernard.* — La maladie de Hodgkin. Paris, Masson, 1932.
- Dautwitz (Fr.).* — Lymphogranulomatose u. Radiumbestrahlung (Strahlenth, 1927, Bd 25, H. 3, p. 375-401).
- Desjardins.* — Radiotaerapy for Hodgkin's disease (The Journ. of the Am. Med. Ass., 8 oct. 1932, p. 1231-1236).
- Desjardins (Arthur).* — The nationale of radiotherapy in Hodgkin's disease and lymphosarcoma (The Am. Journ. of Rœnth. a. Rad. Therapy, 17, n° 2, fév. 1927, p. 232-246).
- Evans et Lenartia.* — Rœntgentherapie des affections du tissu lymphoïde (Am. Journ. of Rœntg. a. Rad. Ther., XVII, n° 1, janv. 1927, p. 54, résumé in Journ. de Radiol., t. XI, n° 9, 1927).
- Gilbert (Paul).* — Granulomatose maligne et Rœngentherapie

(Journ. de méd. et de chirurgie prat., 33-41, janv. 1932).

Gilbert (R.). — La roëntgenthérapie de la granulomatose maligne ; communication au Congrès de l'A. F. A. S., 1925 (Journ. de Rad. et d'Electr., 1925, p. 569-514).

— La roëntgenthérapie du lymphogranulome (Schw. med. Woch., 1924, n° 35).

— Le traitement de la granulomatose maligne par la roëntgenthérapie pénétrante (Acta Radiologica, n° 52, 1928, p. 552-581).

Gilbert (R.) et Babaïantz. — Notre méthode de roëntgenthérapie de la lymphogranulomatose (Hodgkin). Résultats éloignés (Acta Radiologica, n° 70, 1931, vol. XII, p. 523-529).

Gilbert (R.), Babaïantz (L.) et Kachnha (S.). — Influence de la radiothérapie sur la marche de la lymphogranulomatose (Acta radiologica, 15, 508-521, 1934).

Gilbert (R.) et Stuys. — La radiothérapie de la granulomatose maligne (Congrès français de médecine, 1932, p. 75-137).

Goldstein (M.) et Luckermann. — Ueber langsam verlange lymphogr. nach Röntgenbehandlung, 1933, n° 6, p. 410-413.

Gillet (J.) — La lymphogranulomatose maligne, son traitement par la Radiothérapie (Thèse de Paris, 1924).

Goia. — Contribution au pronostic de la lymphogranulomatose maligne par rapport aux 80 cas observés (Presse Méd., 41, 1380-1383, 6 sept. 1933).

Guiliani. — La terapia della linfogranulomatosi maligna (Diagnosi II, 183-209, juillet 1931).

Hanrahan (Edward). — Results of treatment by autogenous gland filtrate in Hodgkin's disease (Journ. Ann. Surg., juillet 1930, p. 23).

Haret et Lippschitz. — Que doit-on attendre de la radiothérapie dans le traitement de la maladie de Hodgkin (Journ. de Rad. et d'Elect., 1928, p. 501-504).

- Hummel.* — Zur Behandlung der lymph. (Röntgenpraxis, 4, 781-787, sept. 1932).
- Jacob (P.).* — Maladie de Hodgkin à localisation ganglionnaire et pulmonaire, guérison apparente par radiothérapie profonde (Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1923, XLII, 668-677).
- Joly.* — Devenir d'un ganglion lymphogranulomateux après roëntgenthérapie (Soc. de rad. méd. de France, 8 nov. 1930).
- Judin.* — Un cas d'intervention opératoire pour une lymphogranulomatose de la moelle cervicale. Une complication rare de la maladie de Hodgkin (Archiv. für Klinische chirurgie, t. CL, fasc. 2, 12 avril 1928, p. 317-321).
- Kahn.* — Quelques notions récentes sur le traitement de la lymphogranulomatose (Presse Méd., 41, 1227-1228, 2 août 1933).
- Kruchen (C.).* — Klinick and Rentgentherapy der lymphogranulomatose (Klin. Woch. Berlin, 8 oct. 1929, 8, n° 41, p. 1914-1919).
- Beitrag zur Rontgentherapie der Lympho. mit besonder Berücksichtigung (Strahlentherapie, 31, 623-670, 1929).
- Laborde et Nemours (Auguste).* — Radiothérapie de la lymphogranulomatose (Société de radiologie méd. de France, 11 mars 1933).
- Lacronique.* — Mal de Hodgkin. Lymphogranulomatose (Thèse de Lyon, 1912).
- Laignel-Lavastine et Coulaud.* — Lymphogranulomatose, radiothérapie. Guérison (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1922-3-5, XLVI, 567-570).
- Laudet.* — Contribution à l'étude de la durée et du pronostic de la lymphogranulomatose maligne (Thèse Bordeaux, 1932).

- Lessertisseur.* — Maladie de Hodgkin. Radiothérapie (Normandie Med., janvier 1928).
- Levin.* — Lymphome malin et lymphosarcome. Radiothérapie et pronostic (J. A. M. A., vol. XLVI, n° 6, 7 février 1931).
- Loeper et Biay.* — Atélectasie du lobe supérieur du poumon droit ayant disparu après radiothérapie dans un cas de maladie de Hodgkin à forme cervico-médiastinale. (Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. Paris, 51, 169-172, 4 fév. 1935).
- Loeper et Lemaire.* — Considérations anatomo-thérapeutiques à propos de lymphogranulomatose maligne (Ann. anat. path., 8, 922-926, oct. 1931).
- Lortat (J.), Schmite (P.) et Lerasle.* — Essai de traitement sérothérapique homologue associé à la radiothérapie dans un cas de granulomatose maligne (Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris, 1925, 3, XLIX, 1394-1400).
- Lortat (Jacob) et Schmite (P.).* — Traitement de la maladie de Hodgkin (Paris méd., 2, 452-454, 3 déc. 1927).
- Mallet et Pulsford (J.).* — Technique de téléroentgenthérapie. Application au traitement de la lymphogranulomatose (Bull. et Mém. Soc. rad. France, 21, 280-287, mars 1933).
- Marchal et Mallet.* Sur le traitement de la maladie de Hodgkin par les irradiations généralisées (Le sang, 748-754, 6 juin 1933).
- Marchal, Mallet, Cottenot et Lemoine.* — La téléroentgenthérapie totale dans le traitement des leucémies et de la maladie de Hodgkin (Presse méd., 42, 1763-1766, 10 nov. 1934).
- Melchart (F.).* — Large roentgen doses (Strablentherapie, 52, 460-463, 1935).
- Nægeli.* — Hodgkin's discovery of lymphogranuloma, 100 years ago (Brit. med. Journal Lond., 19 nov. 1932, N° 3750, p. 428).

Roch, Gilbert, Babaianz. — Effets de la radiothérapie sur l'évolution de la lymphogranulomatose maligne (Presse med., 302-304, 6 mars 1929).

Schreiner et Mattick. — Radiation therapy in 46 cases of lymphogranuloma (Am. J. Röntgenology, july 1924, p. 133).

Stuys. — La roëntgenthérapie totale dans la lymphogranulomatose (Le Scapel (Bruxelles), an. LXXXIII, n° 27, 5 juill. 1930).

— La roëntgenthérapie totale par champs séparés et la télé-roëntgenthérapie dans la lymphogranulomatose (Ann. d'anat. path., 8, 926-929, oct. 1931).